

文章编号: (2006)04-0152-07

## 水飞蓟素分散片的处方设计及体外溶出速度考察

张婷婷, 徐文, 胡生亮, 李冰, 何仲贵

(沈阳药科大学药学院, 辽宁沈阳110016)

**摘要:** **目的** 研制水飞蓟素分散片并考察其体外溶出速度。**方法** 以水为溶出介质, 紫外分光光度法测定溶出液中水飞蓟素的含量, 并采用正交设计以 90 min 水飞蓟素的累积溶出百分率为指标筛选处方。按照《中华人民共和国药典》2005 年版附录 XC 溶出度试验第 2 法比较自制分散片、进口胶囊和国产片剂在水、盐酸溶液 (9→1 000)、pH6.8 磷酸盐缓冲液和质量浓度为 5 g·L<sup>-1</sup> 的吐温 80 水溶液中的溶出速度。**结果** 水飞蓟素分散片的最佳处方中水飞蓟素、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、硬脂酸镁的质量分数分别为 36%、48.3%、5%、10%、0.5%, 质量浓度为 2 g·L<sup>-1</sup> 吐温 80 水溶液适量。水飞蓟素分散片在 4 种溶出介质中的溶出速度均快于市售制剂。**结论** 制得的水飞蓟素分散片较市售制剂提高了水飞蓟素的体外溶出速度, 并且质量可控, 便于生产。

**关键词:** 药剂学; 溶出度; 水飞蓟素; 分散片

**中图分类号:** R944.1 **文献标识码:** A

水飞蓟素(silymarin, SL)是天然的黄酮木酯素类化合物,为菊科植物水飞蓟(*Silybum marianum*(L.) Gaertn.)的果实经提取精制而成的混合物,具有保肝利胆作用,临床上主要用于治疗慢性肝炎。近年研究表明,水飞蓟素还具有明显的抗自由基、抗脂质过氧化、抗谷胱甘肽(GSH)排空、抗肿瘤、降血脂等作用<sup>[1]</sup>。因其难溶于水,生物利用度低,影响其临床效果,故国内外积极研究开发新剂型来改善其口服生物利用度。文献[2,3]报道,将水飞蓟素制成固体分散体、 $\beta$ -CD 包合物等,可提高水飞蓟素的溶出速度,但工艺较为复杂,生产成本较高。如果制成分散片,不仅能提高其溶出速度改善生物利用度,而且工艺简单,便于工业生产。作者研制了水飞蓟素分散片并比较了其与国内市售口服制剂的体外溶出速度。

### 1 仪器与材料

ZDY 重型单冲压片机(上海制药机修三厂),pHS-2C 酸度计(上海理达仪器厂),KQ-100 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),ZRS-8G 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂),78X-2 片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂),SPEKOL 1200 紫外分光光度计(德国耶拿分析仪器有限公司)。

水飞蓟素原料(批号 20050109,水飞蓟素含质量分数为 71%,江苏健佳药业有限公司),水飞蓟素标准品(中国药品生物制品检定所),利加隆胶囊(批号 B0430313,德国马博士大药厂),益肝灵片(批号 20050120,沈阳东陵药业股份有限公司),微晶纤维素(MCC,常熟市药用辅料有限公司),低取代羟丙纤维素(L-HPC,山东聊城阿华制药有限公司),交联聚维酮(PVPP,上海元吉化

收稿日期: 2006-02-27

作者简介: 张婷婷(1981-),女(汉族),新疆乌鲁木齐人,硕士研究生;何仲贵(1965-),男(汉族),宁夏盐池人,教授,博士,主要从事药物新剂型和制剂的研究开发, Tel. 024-23986321, E-mail hezhonggui@mail.sy.ln.cn.

工有限公司), 硬脂酸镁(齐齐哈尔制药厂), 吐温 80(进口, 北京益利精细化学品有限公司分装), 药用级辅料(市售), 试剂(分析纯, 市售), 蒸馏水(自制)。

## 2 方法与结果

### 2.1 处方设计

参考文献[4~6]及预试结果, 处方由主药水飞蓟素、辅料微晶纤维素(MCC)、交联聚维酮(PVPP)、低取代羟丙纤维素(L-HPC)、吐温 80(Tween80)、硬脂酸镁组成, 确定影响分散片质量的主要因素有: 填充剂 MCC 的用量(A)、崩解剂 L-HPC 的用量(B)、PVPP 的用量(C)、黏合剂吐温 80 的质量浓度(D)。采用正交设计法按  $L_9(3^4)$  正交表设计试验, 以 90 min 水飞蓟素的累积溶出百分率为指标进行评价, 确定最佳处方。

水飞蓟素分散片的制备: 将原辅料分别过 150  $\mu\text{m}$  筛备用, 取水飞蓟素 10.8 g, MCC、L-HPC、PVPP 过筛混匀。用不同质量分数的吐温 80 水溶液制软材, 过 110  $\mu\text{m}$  尼龙筛制粒, 60  $^\circ\text{C}$  干燥, 过 1250  $\mu\text{m}$  尼龙筛整粒, 并加入硬脂酸镁 1.5 g 过筛混匀后, 用  $\phi = 8\text{ mm}$  的冲头压制 100 片。片剂硬度控制在 3~4 kg, 每片含水飞蓟素(以水飞蓟宾计) 77 mg, 每片质量约 300 mg。

正交设计的因素和水平见表 1, 试验方案及实验结果见表 2, 水飞蓟素在水中溶出曲线见图 1。

Table 1 Factors and levels of orthogonal design

Level	Factors			
	A	B	C	D
	w(MCC)/%	w(L-HPC)/%	w(PVPP)/%	w(Tween80)/(g·L <sup>-1</sup> )
1	45	1	6	1
2	50	3	8	2
3	55	5	10	3

Table 2 Orthogonal design  $L_9(3^4)$  and data analysis

Formula	Factors				Cumulative dissolution amount in 90 min /%
	A	B	C	D	
F1	1	1	1	1	32.5
F2	1	2	2	2	38.4
F3	1	3	3	3	40.8
F4	2	1	2	3	33.8
F5	2	2	3	1	39.4
F6	2	3	1	2	37.1
F7	3	1	3	2	35.4
F8	3	2	1	3	36.2
F9	3	3	2	1	39.7
$K_1$	37.233	33.900	35.267	37.200	
$K_2$	36.767	38.000	37.300	36.967	
$K_3$	37.100	39.200	38.533	36.933	
R	0.466	5.300	3.266	0.267	

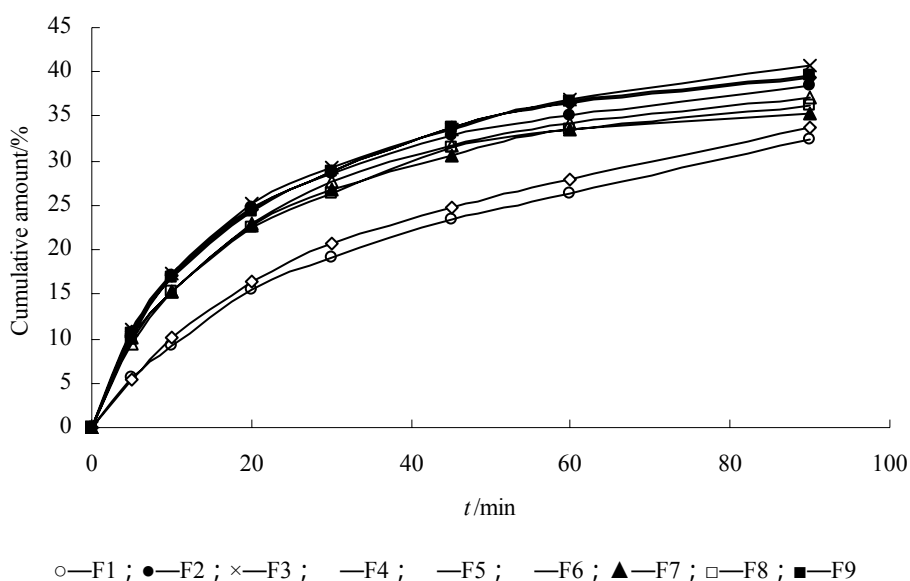


Fig.1 Cumulative dissolution profiles of silymarin from formulations in the orthogonal design in distilled water

由表 2 可以看出,  $A$  种因素中, 对水飞蓟素分散片体外溶出速度影响的先后顺序为  $B > C > A > D$ , 故确定处方为  $A_1B_3C_3D_1$ 。

## 2.2 处方优化

按照正交设计理论最佳处方制备水飞蓟素分散片, 压片时松片, 故考虑增大吐温 80 的质量浓度, 并适量增大 MCC 的比例, 又因为吐温 80 质量浓度及 MCC 用量对体外溶出速度的影响不显著, 故选用吐温 80 的质量浓度为  $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 并适当调整 MCC 的质量分数为 48.3%。

## 2.3 制备工艺优化

按确定处方投料 100 片, 崩解剂 PVPP 分别采用内加法和内外加法(内加崩解剂质量分数为 50%) 两种方法, 硬度控制在  $3 \sim 4 \text{ kg}$ , 根据崩解时间及外观选择崩解剂的加法。PVPP 分别采用内加法和内外加法的方法压片, 崩解时间分别为 3.2 min 和 1.0 min, 故 PVPP 采用内外加法。

## 2.4 分散均匀性检查

照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 IA 测定分散均匀性。取水飞蓟素分散片 2 片, 置 100 mL ( $20 \pm 1$ ) 水中振摇, 要求 3 min 应全部崩解并通过  $850 \mu\text{m}$  筛。按照优化后的处方工艺制备 3 批样品, 结果完全崩解时间分别为 1.0、1.1、1.0 min, 符合规定。

## 2.5 溶出度评价

### 2.5.1 含量测定

对照品溶液的制备: 取经 105 干燥至质量恒定的水飞蓟素对照品约 10 mg 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇适量, 超声处理, 放冷至室温, 加甲醇至刻度, 摇匀, 精密量取 3 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 即得。

供试品溶液的制备: 取本品 20 片, 研细, 取适量(约相当于水飞蓟素 10 mg), 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇适量, 超声处理, 放冷至室温, 加甲醇至刻度, 摇匀, 用  $0.45 \mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 精密量取续滤液 3 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 即得。

取对照品和供试品溶液，照分光光度法（中华人民共和国药典 2005 年版一部附录 VA），在波长 288 nm 处测定吸光度，按外标一点法计算供试品溶液中水飞蓟素的质量浓度，并计算水飞蓟素分散片中水飞蓟素的含量。

### 2.5.2 水飞蓟宾标准曲线的绘制

精密称取水飞蓟宾对照品适量，用甲醇配制成约  $200 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的母液，再分别精密量取适量并以溶出介质（水、盐酸溶液（9→1 000）、pH6.8 磷酸盐缓冲液和  $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的吐温 80 水溶液）稀释至质量浓度约为 2、4、8、12、16、20  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的对照品溶液，以溶出介质作为空白，在波长 288 nm 处测定吸光度，以水飞蓟宾质量浓度  $\rho$  ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 为横坐标，吸光度  $A$  为纵坐标进行线性回归，计算回归方程。结果如下：水飞蓟宾水溶液  $A=0.0428\rho+0.0021$ ， $r=0.9999$ ；水飞蓟宾盐酸溶液（9→1 000） $A=0.0510\rho+0.0033$ ， $r=0.9999$ ；水飞蓟宾 pH6.8 磷酸盐缓冲液  $A=0.0340\rho+0.0109$ ， $r=0.9997$ ；水飞蓟宾  $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的吐温 80 水溶液  $A=0.0296\rho-0.0049$ ， $r=0.9999$ ，表明水飞蓟宾在  $2\sim 20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  内线性良好。

### 2.5.3 回收率测定

精密称取水飞蓟宾对照品 4.3、6.8、8.6 mg 各 3 份，置于 100 mL 的量瓶中，加入处方比例的辅料，及甲醇适量，超声处理，放冷至室温，用甲醇定容，混匀，用  $0.45 \mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过，弃去初滤液，取续滤液 2 mL 置 10 mL 量瓶中，加溶出介质至刻度，摇匀，作为供试品溶液。另取 105 干燥至质量恒定的水飞蓟宾对照品适量，精密称定，用甲醇配制成约  $200 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的母液，精密量取适量，用溶出介质稀释至质量浓度约  $12 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的溶液作为对照品溶液。取供试品和对照品溶液在波长 288 nm 处测定吸光度，计算回收率。结果如下：水溶液中低、中、高质量浓度水飞蓟宾的回收率分别为 100.10%、99.35%、99.80%，RSD 分别为 0.82%、0.57%、0.27%；盐酸溶液（9→1 000）中低、中、高质量浓度水飞蓟宾的回收率分别为 100.01%、100.08%、100.97%，RSD 分别为 0.44%、0.45%、0.33%；pH6.8 磷酸盐缓冲液中低、中、高质量浓度水飞蓟宾的回收率分别为 100.22%、100.40%、99.96%，RSD 分别为 0.67%、0.42%、0.51%； $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  吐温 80 水溶液中低、中、高质量浓度水飞蓟宾的回收率分别为 99.52%、100.40%、100.14%，RSD 分别为 0.84%、0.57%、0.68%。

### 2.5.4 系统重复性试验

取质量浓度约为  $12 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的水飞蓟宾对照品溶液在波长 288 nm 处测定吸光度，连续测定 6 次。结果水飞蓟宾水溶液 RSD 0.19%；水飞蓟宾盐酸溶液（9→1 000）RSD 0.23%；水飞蓟宾 pH6.8 磷酸盐缓冲液 RSD 0.15%；水飞蓟宾  $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的吐温 80 水溶液 RSD 0.31%，表明系统重复性良好。

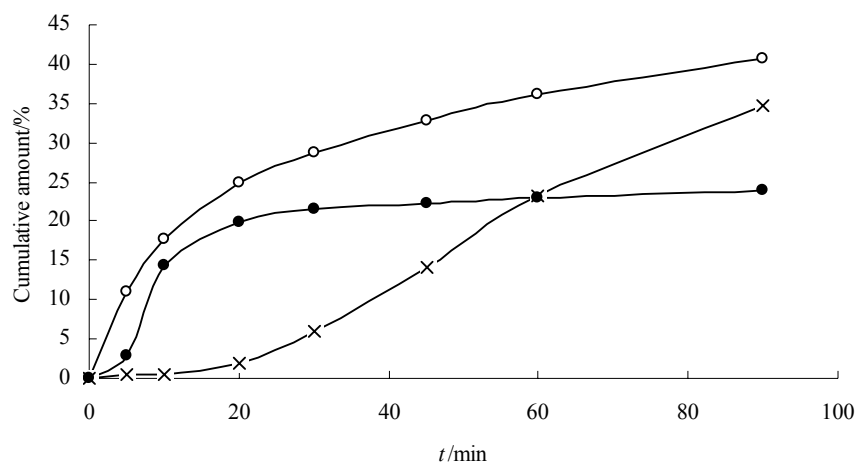
### 2.5.5 方法的稳定性考察

取质量浓度约为  $12 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的水飞蓟宾对照品溶液，置于  $37^\circ\text{C}$  水浴中，于 0、2、4、6、8、10 h 取样，在波长 288 nm 处测定吸光度。结果水飞蓟宾水溶液 RSD 0.39%；水飞蓟宾盐酸溶液（9→1 000）RSD 0.60%；水飞蓟宾 pH6.8 磷酸盐缓冲液 RSD 0.35%；水飞蓟宾  $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的吐温 80 水溶液 RSD 0.47%，表明水飞蓟宾在各溶出介质中 10 h 内保持稳定。

### 2.5.6 溶出度测定

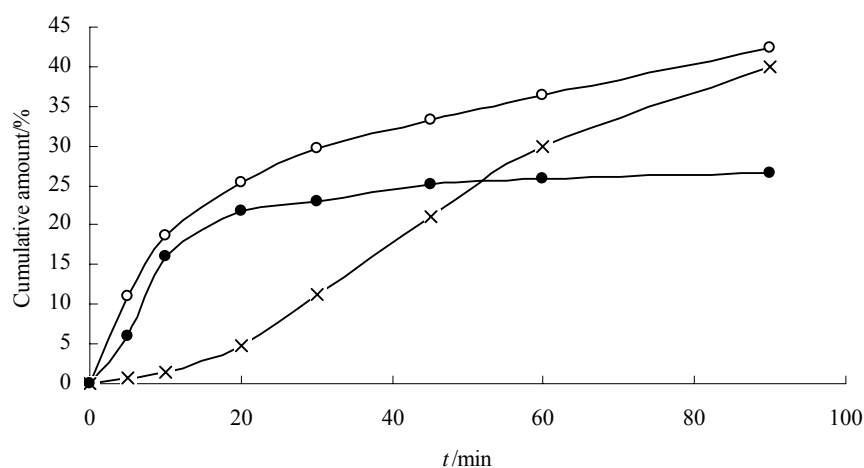
按照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 XC 溶出度试验第 2 法，分别以 900 mL 水、

盐酸溶液(9→1 000)、pH6.8 磷酸盐缓冲液和  $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的吐温 80 水溶液为溶出介质,水浴温度 ( $37\pm 0.5$ ), 转速为  $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 分别于 5、10、20、30、45、60、90 min 取样 5 mL, 同时补加等温度的空白溶出介质 5 mL, 用  $0.8 \mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过, 取续滤液直接或用溶出介质适量稀释后在波长 288 nm 处测定吸光度, 将吸光度值代入标准曲线求出溶液中水飞蓟素的质量浓度, 计算累积溶出百分率。结果见图 2~5。水飞蓟素分散片在水、盐酸溶液(9→1 000)、pH6.8 磷酸盐缓冲液和  $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的吐温 80 水溶液中的溶出度均高于进口胶囊和国产益肝灵片。



○ - Silymarin dispersible tablets ; ● - Legalon capsule ; × - Yiganling pian

Fig.2 Cumulative dissolution profiles of silymarin in distilled water



○ - Silymarin dispersible tablets ; ● - Legalon capsule ; × - Yiganling pian

Fig.3 Cumulative dissolution profiles of silymarin in hydrochloric acid (9→1 000)

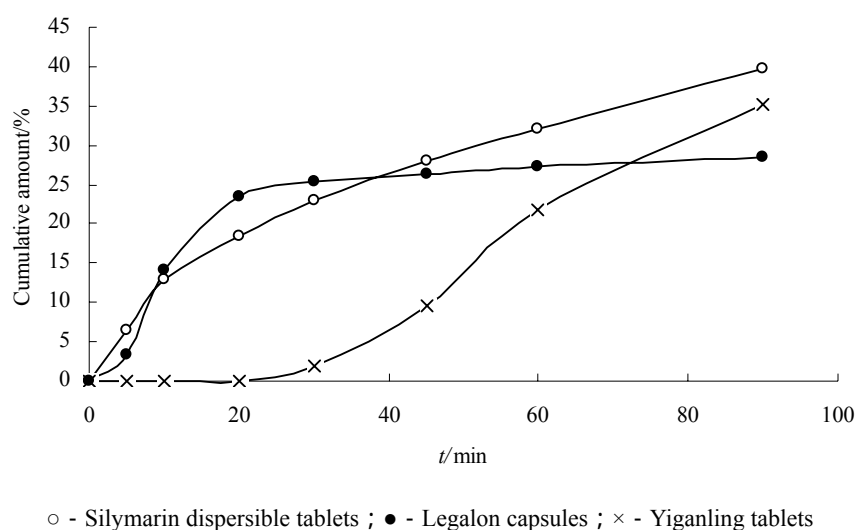


Fig.4 Cumulative dissolution profiles of silymarin in phosphate buffer (pH 6.8)

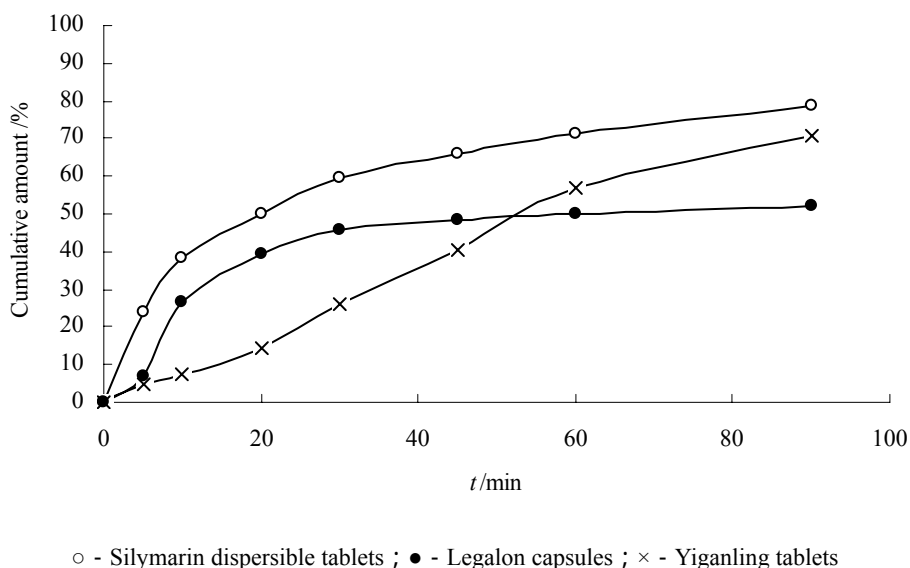


Fig.5 Cumulative dissolution profiles of silymarin in Tween80 solution ( $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ )

### 3 讨论

a. 正交设计试验中以 90 min 水飞蓟素的累积溶出百分率为主要指标筛选处方, 而将崩解时限作为考察处方是否满足分散片基本要求的指标, 是因为水飞蓟素溶出是影响其吸收的限速步骤, 故改善水飞蓟素体外溶出是设计水飞蓟素剂型的关键。正交设计试验筛选出的水飞蓟素分散片外观美观、硬度适中, 崩解时限合格, 在水、盐酸溶液 ( $9 \rightarrow 1000$ ) 和 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出速度均快于国内市售片和进口胶囊的溶出度。且制备工艺简单, 质量可控, 便于大工业生产。

b. 片剂的体外释放多采用水、盐酸溶液 ( $9 \rightarrow 1000$ ) 和 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 但水飞蓟素为难溶性药物, 在上述 3 种溶出介质中均达不到漏槽条件, 所以作者还考察了自制水飞蓟素分散片和 2 种市售制剂在  $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的吐温 80 水溶液中的释放速度。结果表明 3 种制剂在  $5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  的吐

温 80 水溶液中的释放速度均快于在其他 3 种溶出介质的释放速度,并且自制水飞蓟素分散片的溶出速度快于 2 种市售制剂。

#### 参考文献:

- [1] 孙铁民, 李铎. 水飞蓟素药理研究进展[J]. 中草药, 2000, 31 (3): 229-231.
- [2] 陈大为, 刘立民, 丁玉芝, 等. 水飞蓟素(益肝灵)片剂溶出速率的研究[J]. 中成药, 1993, 15 (6): 2-4.
- [3] TANG Xiu-zhen, HOU Shi-xiang, HE Ying-ju, *et al.* Preparation and *in vitro* evaluation of silymarin solid dispersions and complexation [J]. WCJ-PS (华西药学杂志), 2001, 16 (3): 193-195.
- [4] LEI Tong-kang. Formulation and technology of dispersible tablets [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志), 1999, 30 (2): 87-90.
- [5] 李健和, 许树梧, 唐芳. 分散片及其处方设计[J]. 药学实践杂志, 1998, 16 (1): 42-44.
- [6] RONG Xin-yu, LIU Kui, LIU Hong-fei, *et al.* Formulation and dissolution of dispersible cinnarizine tablets [J]. Chinese Journal of New Drugs (中国新药杂志), 2005, 14 (1): 64-66.

## Formulation and drug dissolution evaluation of silymarin dispersible tablets

ZHANG Ting-ting, XU Wen, HU Sheng-liang, LI Bing, HE Zhong-gui

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract: Objective** To design the formulation of silymarin dispersible tablets and evaluate the drug dissolution behaviors. **Methods** The formulation was optimized based on the orthogonal design. The concentration of silymarin in the dissolution medium was measured using the UV method. According to ChP(2005), Appendix X CII, the dissolution behaviors of silymarin from the silymarin dispersible tablets, silymarin capsules (Legalon<sup>®</sup> from Germany) and silymarin tablets (Yiganling pian<sup>®</sup> from China) in the following four mediums: distilled water, hydrochloric acid(9→1 000), phosphate buffer (pH 6.8) and 5 g·L<sup>-1</sup> Tween80 solution were compared. **Results** The optimal silymarin dispersible tablets were composed of 36% silymarin, 48.3% microcrystalline cellulose, 5% L-hydroxypropylcellulose, 10% cross-linked polyvinyl pyrrolidone, 0.5% magnesium stearate and 2 g·L<sup>-1</sup> Tween80 solution (*q.s.*). The dissolution rate of silymarin from the silymarin dispersible tablets in the four mediums were all faster than that of the two commercial formulations. **Conclusion** Compared with the commercial formulations, the dissolution rate of silymarin from the dispersible tablets was faster. It presents dispersible tablets are suitable for industrial-scale production and the quality could be controlled.

**Key words:** pharmaceuticals; dissolution; silymarin; dispersible tablets

(责任编辑 高明)